

Zusammensetzung:

- a. Wirkstoff: 1 ml enthält 185 MBq Fludeoxyglucose (¹⁸F) zum Datum und Zeitpunkt der Kalibrierung.
- b. Hilfsstoffe: Natriumchlorid 9 mg
Äthanol 4 mg
Wasser für Injektionszwecke 1 ml
Flu-SWAN enthält kein Konservierungsmittel.
- c. Spezifikationen: Nuklide [¹⁸F]-Fluor
Radionuklidreinheit >99%
Radiochemische Reinheit >95%

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Flu-SWAN wird als durchsichtige, farblose oder leicht gelbliche Lösung angeboten. Flu-SWAN ist ein verwendungsfertiges Diagnostikum zur direkten Anwendung. Die radioaktive Konzentration beträgt 185 MBq/ml zum Referenzzeitpunkt und -datum, das auf der Verpackung angegeben ist (Datum und Zeit der Kalibrierung).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Flu-SWAN ist zur Untersuchung des regionalen Glukosestoffwechsels **bei onkologischen, neurologischen, kardiologischen und entzündlichen Fragestellungen** unter Verwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) indiziert.

Entzündungen führen über verschiedene Mechanismen zu einer Steigerung der Glukosestoffwechsels. Bei Inflammationen ist das diagnostische Ziel die Darstellung entzündlicher Stoffwechselsteigerungen im Gewebe. Flu-SWAN kann eingesetzt werden zur Diagnose diverser entzündlicher Prozesse wie zum Beispiel:

- Fieber unklarer Genese
- Akute und chronische Osteomyelitis
- Infektionen von Gelenksprothesen
- Infektionen von Gefäßstransplantaten
- Komplikationen bei Diabetes (Gangrän)
- Entzündlichen Darmerkrankungen
- Vaskulitis

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Aktivitätsmenge für einen Erwachsenen liegt bei 100 bis 500 MBq (diese Aktivitätsmenge ist an das Körpergewicht des Patienten und die Art der verwendeten Kamera anzupassen) und wird durch direkte intravenöse Injektion appliziert. Für Patienten unter 18 Jahren liegen nur wenige klinische Daten zur Sicherheit und diagnostischen Wirksamkeit des Arzneimittels vor. Deshalb sollte vor einer Anwendung in der onkologischen Pädiatrie eine sorgfältige Nutzen-/Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Kindern wird die empfohlene Aktivität aufgrund der revidierten EANM Dosisstabelle für 2D und 3D Ganzkörper-¹⁸F-FDG PET Untersuchungen errechnet (Pediatric European Task Group EANM 2008):

Gewicht (kg)	Aktivität (MBq) 2D	Aktivität (MBq) 3D	Gewicht (kg)	Aktivität (MBq) 2D	Aktivität (MBq) 3D
3	26	14	32	189	102
4	30	16	34	200	108
6	44	24	36	207	112
8	55	30	38	218	118
10	70	38	40	229	124
12	81	44	42	237	128

Gewicht (kg)	Aktivität (MBq) 2D	Aktivität (MBq) 3D	Gewicht (kg)	Aktivität (MBq) 2D	Aktivität (MBq) 3D
14	92	50	44	248	134
16	104	56	46	259	140
18	115	62	48	267	144
20	126	68	50	277	150
22	137	74	52-54	292	158
24	148	80	56-58	311	168
26	159	86	60-32	329	178
28	167	90	64-66	348	188
30	178	96	68	363	196

Vorbereitung des Patienten

Bei der Verabreichung von Flu-SWAN soll der Patient hinreichend hydriert und seit mindestens vier Stunden nüchtern sein, um eine maximale Aktivität im Untersuchungsgebiet zu erreichen, da die Aufnahmekapazität der Zellen für Glukose begrenzt ist („Sättigungskinetik“). Die Flüssigkeitszufuhr ist nicht zu begrenzen (zuckerhaltige Getränke sind jedoch zu vermeiden). Um die bestmögliche Bildqualität zu erzielen und die Strahlenexposition der Harnblase zu vermindern, ist der Patient dazu anzuhalten, vor und nach der Bildakquisition ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen und die Blase zu entleeren.

- Onkologie, Neurologie und Entzündung
- Um eine Hyperfixation des Tracers in der Muskulatur zu vermeiden, sollte den Patienten empfohlen werden, vor der Untersuchung schwere körperliche Aktivitäten zu vermeiden, sowie zwischen Injektion und Untersuchung und während der Bildakquisition zu ruhen (die Patienten sollen bequem liegen und weder lesen noch sprechen).

Der zerebrale Glukosestoffwechsel ist von der Gehirnaktivität abhängig. Deshalb sind neurologische Untersuchungen nach einer Ruhephase in einem abgedunkelten Raum mit geringem Geräuschpegel durchzuführen. Vor der Injektion ist eine Blutglukose-Bestimmung durchzuführen, da eine Hyperglykämie zu einer verminderten Sensitivität der Untersuchung führen kann, insbesondere wenn der Blutzuckerspiegel über 8 mmol/l liegt. Aus diesem Grund ist eine PET-Untersuchung mit Flu-SWAN bei Patienten mit nicht eingestelltem Diabetes mellitus möglichst zu vermeiden.

- Kardiologie
- Da die Glukoseaufnahme im Myokard ein insulinabhängiger Vorgang ist, wird für eine Herz-PET eine Glukosebelastung mit 50 g etwa eine Stunde vor der Verabreichung von Flu-SWAN empfohlen, um die Myokardviabilität zu bewerten. Alternativ kann, insbesondere bei Diabetikern, der Blutzuckerspiegel bei Bedarf auch durch eine kombinierte Insulin- und Glukose-Infusion (Insulin/Glukose-Clamp-Technik) eingestellt werden.

PET-Untersuchung

Die Aktivität von Flu-SWAN muss vor jeder Anwendung mit einem Dosis-Kalibrator geprüft werden.

Die Injektion muss unbedingt intravenös erfolgen, um eine Bestrahlung infolge lokaler Extravasate sowie Artefakte in der Bildgebung zu vermeiden.

Die Emissionsaufnahmen werden üblicherweise 45–90 Minuten nach der Injektion von Flu-SWAN begonnen. Eine für die Bildstatistik ausreichende Restaktivität vorausgesetzt, kann die Fludeoxyglucose (¹⁸F)-PET auch bis zu zwei oder drei Stunden nach der Injektion durchgeführt werden, was in einer verminderten Hintergrundaktivität resultiert.

Falls erforderlich kann die Untersuchung kurzfristig wiederholt werden.

Hinweise für die Handhabung

Vor Gebrauch muss die Verpackung geprüft und die Aktivität mit Hilfe eines Dosis-Kalibrators gemessen werden.

Vor der Injektion ist eine Sichtkontrolle der Lösung durchzuführen, und nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen benützt werden.

Das Präparat kann in einer Injektionslösung von NaCl 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden.

Das Fläschchen ist ungeöffnet im Bleischutz aufzubewahren.

Nach der Desinfektion des Stopfens ist die Lösung aseptisch mit einer entsprechend geschützten, sterilen Einwegspritze durch den Stopfen zu entnehmen.

Strahlenexposition

Laut Publikation 80 der ICRP (International Commission on Radiological Protection) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1999) werden vom Patienten folgende Strahlendosen absorbiert:

Organ	Erwachsene	Absorbierte Dosis pro verabreichter Aktivität (µGy/MBq)			
		15 Jahre	10 Jahre	5 Jahre	1 Jahr
Nebenniere	12	15	24	38	72
Blase	160	210	280	320	590
Knochenoberfläche	11	14	22	35	66
Gehirn	28	28	30	34	48
Brust	8,6	11	18	29	56
Gallenblase	12	15	23	35	66
Gastrointestinaltrakt					
Magen	11	14	22	36	68
Dünndarm	13	17	27	41	77
Dickdarm	13	17	27	40	74
Herz	62	81	120	200	350
Nieren	21	25	36	54	96
Leber	11	14	22	37	70
Lunge	10	14	21	34	65
Muskeln	11	14	21	34	65
Speiseröhre	11	15	22	35	68
Ovarien	15	20	30	44	82
Bauchspeicheldrüse	12	16	25	40	76
Rotes Knochenmark	11	14	22	32	61
Haut	8,3	10	16	27	52
Milz	11	14	22	36	69
Testes	12	16	26	38	73
Thymus	11	15	22	35	68
Schilddrüse	10	13	21	35	68
Uterus	21	26	39	55	100
Sonstige Gewebe	11	14	22	34	63
Effektive Dosis (µSv/MBq)	19	25	36	50	95

Für Fludeoxyglucose (¹⁸F) beträgt die effektive Dosis, die aus der Anwendung einer Aktivität von 500 MBq resultiert, etwa 9,5 mSv (für eine Person mit einem Gewicht von 70 kg). Bei dieser Aktivität von 500 MBq werden folgende Strahlendosen an die kritischen Organe abgegeben: Blase: 80 mGy; Herz: 31 mGy; Gehirn: 14 mGy.

Kontraindikationen (absolute Kontraindikationen)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner Bestandteile.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**Relative Kontraindikationen**

Bei Schwangerschaft (siehe „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Bei allen Patienten muss die Strahlenexposition durch den erwarteten Nutzen gerechtfertigt sein, und die applizierte Strahlungsdosis soll so niedrig wie möglich gehalten werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine äusserst sorgfältige Indikationsstellung erforderlich, da es bei diesen Patienten zu einer erhöhten Strahlenexposition kommen kann. Es ist zu berücksichtigen, dass die effektive Dosis pro MBq bei Kindern höher ist als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt „Besondere Hinweise“).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**Allgemeine Warnhinweise**

Es wird den Patienten empfohlen, während der ersten 12 Stunden nach der Injektion engen Kontakt zu kleinen Kindern zu vermeiden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell zugelassenen klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und verabreicht werden. Empfang, Lagerung, Handhabung, Transport und Entsorgung dieser Produkte unterliegen den Bestimmungen und den entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörde.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Beachtung der Strahlenschutzvorschriften und der pharmazeutischen Qualitätsanforderungen zubereitet werden.

Flu-SWAN ist hinter angemessener Abschirmung zu lagern und zu handhaben, um maximalen Schutz für Patienten und Krankenhauspersonal zu gewährleisten. Insbesondere wird empfohlen, sich selber beim Aufziehen der Spritze und der Durchführung der Injektion vor Beta-Plus-Strahlungen und Annihilationsphotonen angemessen abzuschirmen.

Interaktionen

Alle Arzneimittel, die den Blutzuckerspiegel verändern, können die Sensitivität der Untersuchung beeinträchtigen (z.B. Kortikosteroide, Valproat, Carbamazepine, Phenytoin, Phenobarbital und Katecholamine).

Für die Interpretation von PET-Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass unter der Verabreichung von hämatopoesestimulierenden Faktoren (CSF) die Aufnahme von Flu-SWAN in Knochenmark und Milz während mehrerer Tage erhöht ist. Wenn CSF-Gabe und PET-Untersuchung mindestens 5 Tage auseinanderliegen, kann diese Beeinflussung verringert werden.

Die Verabreichung von Glukose und Insulin beeinflusst die Aufnahme von Flu-SWAN in den Zellen. Ein hoher Blutzucker- bzw. niedriger Plasmainsulinspiegel vermindert die Aufnahme von Flu-SWAN in Organen und Tumoren.

Schwangerschaft, Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung dieses Präparats bei Schwangeren vor.

Falls es erforderlich ist, bei einer Frau im gebärfähigen Alter ein radioaktives Arzneimittel anzuwenden, ist vorgängig jede Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschliessen. Bei Ausbleiben der Monatsblutung ist eine Frau bis zum Beweis des Gegenteils als schwanger anzusehen. Im Zweifelsfall ist wie bei einer bekannten Schwangerschaft zu verfahren.

Untersuchungen mit Radionukliden an Schwangeren führen auch zur Bestrahlung des Feten. Die Anwendung von Flu-SWAN mit einer Aktivität von 400 MBq führt im Uterus zu einer absorbierten Dosis von 8,4 mGy. In dieser Dosierung sind keine tödlichen Folgen oder die Verursachung von Fehlbildungen, Wachstumshemmungen oder Funktionsstörungen zu erwarten; jedoch könnte das Risiko für die Entstehung von Krebs und Erbgutschäden erhöht sein. Von der Gabe von Flu-SWAN ist während der Schwangerschaft abzusehen, es sei denn, die Notwendigkeit ist offensichtlich oder der Nutzen für die Mutter überwiegt bei weitem das Risiko für den Feten. In diesem Fall muss jedoch die Strahlenexposition strikt auf das Minimum, welches benötigt wird, um die erforderlichen klinischen Informationen zu erhalten, beschränkt werden. Alternative Methoden, bei denen keine ionisierenden Strahlen angewandt werden, sollten in Betracht gezogen werden, sofern sie diagnostisch gleichwertig sind.

Flu-SWAN tritt in die Muttermilch über. Wenn Flu-SWAN einer stillenden Mutter verabreicht wird, ist zu erwägen, ob die Verschiebung der Untersuchung auf einen Zeitpunkt nach dem Abstillen vertretbar ist. Wenn die Verabreichung während der Laktation unumgänglich ist, kann vor der Injektion die Milch abgepumpt und für später konserviert werden. Das Stillen ist für mindestens 12 Stunden zu unterbrechen und die in dieser Zeit gebildete Milch ist zu verwerfen.

Aus Strahlenschutzgründen wird ausserdem empfohlen, dass die Patientin während der ersten 12 Stunden nach der Injektion den direkten Kontakt mit dem Säugling vermeidet.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Bisher wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Da die verabreichten Wirkstoffmengen sehr gering sind, liegen die Risiken der Anwendung im Wesentlichen bei der Strahlenexposition. Ionisierende Strahlen können Krebs und Erbgutveränderungen verursachen. Da die meisten nuklearmedizinischen Untersuchungen mit niedrigen effektiven Strahlendosen von weniger als 20 mSv durchgeführt werden, besteht dafür eine geringe Wahrscheinlichkeit. Die effektive Strahlendosis liegt bei Gabe der maximal empfohlenen Aktivität dieses Fludeoxyglucose (¹⁸F)-haltigen Arzneimittels bei rund 9,5 mSv.

Überdosierung

Eine Überdosierung im pharmakologischen Sinne ist bei den für diagnostische Zwecke verwendeten Dosen unwahrscheinlich. Wird dennoch eine Überdosis Flu-SWAN appliziert, muss die vom Patienten absorbierte Dosis durch Erhöhung der Ausscheidung des Radionuklids mittels forcierter Diurese und häufiger Blasenentleerung so weit wie möglich reduziert werden.

Eigenschaften/Wirkungen

- ATC-Code: V09IX04
- Physikalische Eigenschaften: [¹⁸F]-Fluor hat eine Halbwertszeit von 109,8 Minuten und emittiert Positronenstrahlung mit einer maximalen Energie von 0,633 MeV, gefolgt von einer Photonenvernichtungsstrahlung von 0,511 MeV.
- Chemische Eigenschaften: pH 4,5-8,5.

- Wirkungsmechanismus: Fludeoxyglucose (¹⁸F) ist ein Glukose-Analogon, das in allen Zellen, deren primäre Energiequelle Glukose ist, insbesondere auch in Tumoren mit hohem Glukoseumsatz, akkumuliert wird.
- Wirksamkeit: Bei den für diagnostische Untersuchungen zur Anwendung kommenden chemischen Konzentrationen sind keine pharmakodynamischen Wirkungen der Fludeoxyglucose (¹⁸F) zu erwarten. Siehe Abschnitt „Besondere Hinweise: Beeinflussung diagnostischer Methoden“.

Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion ist das pharmakokinetische Profil von Fludeoxyglucose (¹⁸F) im Gefässkompartiment bi-exponentiell mit einer Verteilungszeit von 1 Minute und einer Eliminationszeit von ca. 12 Minuten.

Die zelluläre Aufnahme von Fludeoxyglucose (¹⁸F) erfolgt durch gewebespezifische Transportsysteme, die teilweise insulinabhängig sind und daher durch Nahrungsaufnahme, Ernährungszustand sowie bestehenden Diabetes mellitus beeinflusst werden. Bei Diabetespatienten ist die Aufnahme von Fludeoxyglucose (¹⁸F) in die Zellen aufgrund der Veränderungen in Gewebsverteilung und Glukosestoffwechsel gestört bzw. vermindert.

Fludeoxyglucose (¹⁸F) wird ähnlich wie Glukose über die Zellmembran transportiert, durchläuft aber nur den ersten Schritt der Glykolyse, die zur Bildung von [¹⁸F]-Fludeoxyglucose-6-Phosphat führt, das in den Tumorzellen eingeschlossen bleibt und nicht weiter metabolisiert wird. Da die nachfolgende Dephosphorylierung durch intrazelluläre Phosphatasen sehr langsam abläuft, verbleibt das [¹⁸F]-Fludeoxyglucose-6-Phosphat über mehrere Stunden im Gewebe (Trapping-Mechanismus). Bei Gesunden verteilt sich Fludeoxyglucose (¹⁸F) weitläufig im gesamten Körper, insbesondere im Gehirn und im Herz, sowie in geringerem Masse in den Lungen und der Leber.

Die Elimination von Fludeoxyglucose (¹⁸F) erfolgt überwiegend renal, wobei in den zwei Stunden nach der Injektion 20% der Aktivität mit dem Urin ausgeschieden wird.

Die Bindung an das Nierenparenchym ist schwach, aber aufgrund der renalen Ausscheidung von Fludeoxyglucose (¹⁸F) weisen die gesamten Harnwege, insbesondere die Blase, eine erhöhte Aktivität auf.

Fludeoxyglucose (¹⁸F) passiert die Blut-Hirn-Schranke. Rund 7% der injizierten Dosis werden 80-100 Minuten nach der Injektion im Gehirn akkumuliert. Epilepsieherde zeichnen sich in den anfallsfreien Phasen durch einen verminderten Glukosestoffwechsel aus.

Rund 3% der injizierten Dosis werden innerhalb von 40 Minuten nach der Injektion vom Myokard aufgenommen. Die Verteilung von Fludeoxyglucose (¹⁸F) im gesunden Herzen ist vorwiegend homogen, jedoch werden regionale Unterschiede von bis zu 15% für die Kammerwand beschrieben. Während und nach einer reversiblen Myokardischämie steigt die Glukoseaufnahme in den Herzmuskelzellen.

0,3% und 0,9-2,4% der injizierten Aktivitätsmenge werden in Pankreas und Lunge akkumuliert.

In geringerem Masse wird Fludeoxyglucose (¹⁸F) ausserdem an den Augenmuskel, den Pharynx und den Darm gebunden. Bei vorausgehender körperlicher Anstrengung und bei Muskelanspannungen während der Untersuchung kann es zur Bindung an Muskeln kommen.

Präklinische Daten

In präklinischen Studien zur akuten Toxizität ergaben wiederholte Anwendungen einer im Vergleich zur Humandosis etwa 50-fach erhöhten Dosis beim Hund und einer 1000-fach erhöhten Dosis bei der Maus keine Toxizitätshinweise.

Studien zur chronischen Toxizität, zum mutagenen Potenzial sowie Studien zur Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial wurden nicht durchgeführt, da der klinische Gebrauch des Wirkstoffs im Regelfall als intravenöse Einmalgabe im ng- oder µg-Bereich vorgesehen ist.

Besondere Hinweise

- Unverträglichkeiten

Das Arzneimittel darf, ausser mit dem unter Abschnitt „Hinweise für die Handhabung“ aufgeführten Arzneimitteln, nicht gemischt werden.

- Beeinflussung diagnostischer Methoden

Infektiöse und/oder entzündliche Erkrankungen sowie Heilungsprozesse im Anschluss an einen chirurgischen Eingriff können eine signifikante Anbindung von Flu-SWAN und damit falsche positive Resultate verursachen.

Falsch positive oder falsch negative Resultate einer PET-Untersuchung mit Flu-SWAN sind in den ersten zwei bis vier Monaten nach einer Radiotherapie möglich. Eine PET-Untersuchung mit Flu-SWAN während dieser Zeitspanne muss daher ausreichend begründet sein.

Um falsch negative Resultate zu vermeiden, wird eine Frist von mindestens vier bis sechs Wochen nach der letzten chemotherapeutischen Behandlung empfohlen. Eine PET-Untersuchung mit Flu-SWAN während dieser Zeitspanne muss daher ausreichend begründet sein. Wird eine Chemotherapie in Zyklen von weniger als vier Wochen durchgeführt, muss eine PET-Untersuchung mit Flu-SWAN jeweils direkt vor Beginn eines Zyklus durchgeführt werden.

Im Fall von niedriggradigen Lymphomen und bei Verdacht auf ein rezidivierendes Ovarial-Karzinom ist der begrenzten Empfindlichkeit der PET-Untersuchung mit Fludeoxyglucose (¹⁸F) Rechnung zu tragen.

Für die Erkennung von Gehirnmetastasen mit Fludeoxyglucose (¹⁸F) ist die eingeschränkte Erkennbarkeit zu berücksichtigen.

- Haltbarkeit

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Zubereitung: 12 Stunden ab Zeitpunkt der Herstellung. Datum und Uhrzeit des Verfalls sind auf der äusseren Verpackung und auf jeder Durchstechflasche angegeben.

Die Zubereitung enthält kein Konservierungsmittel. „In use“ Sterilität wurde für 12 Stunden bei 15-25°C aufgezeigt.

- Alkoholmenge

Flu-SWAN kann für eine Injektion mit dem empfohlenen Maximalvolumen von 10 ml bis zu 40 mg Äthanol pro Dosis enthalten (4mg Äthanol/ml x 10 ml).

- besondere Lagerungshinweise

In der Originalverpackung bei 15-25°C aufzubewahren. Dieses Arzneimittel muss den nationalen Vorschriften für radioaktive Produkte entsprechend gelagert werden.

- Gesetzliche Bestimmungen

Die Anwendung radioaktiver Stoffe an Menschen ist durch die Strahlenschutzverordnung gesetzlich geregelt. Für den Umgang mit den radioaktiven Stoffen ist eine Bewilligung des Bundesamtes für Gesundheitswesen erforderlich. Beim Umgang mit radioaktiven Stoffen sowie der Beseitigung aller anfallenden radioaktiven Abfälle sind die Schutzvorkehrungen der oben erwähnten Verordnung zu beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden. Die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) ist zu beachten.

beachten, um jede unnötige Strahlenbelastung von Patienten und Personal zu vermeiden. Die nicht verbrauchten radioaktiven Lösungen und die mit diesen kontaminierten Gegenstände müssen bis zum Abklingen der Aktivität auf die Freigrenze des Radionuklids in einem für diese Zwecke eingerichteten Abklingraum aufbewahrt werden. Die Strahlenschutzverordnung (StSV, SR 814.501) ist zu beachten.

Zulassungsnummer

61'546

Packungen

15 ml Multidosis-Flakon aus Glas, verschlossen mit Stopfen und Aluminiumkapsel.

Jeder Multidosis-Flakon enthält je nach Bedarf des Anwenders 0.5 bis 10.0 ml einer Lösung, die am Datum und zur Zeit der Kalibrierung eine Aktivität von 90 bis 1'850 MBq enthält. (A)

Zulassungsinhaber

SWAN Isotopen AG

SWAN-Haus

Inselspital

CH-3010 BERN

Stand der Information

September 2013

Composition:

- principe actif : 1 ml contient 185 MBq de Fludeoxyglucose (¹⁸F) à la date et à l'heure de calibrage.
 - excipients : Chlorure de sodium 9 mg
Ethanol 4 mg
Eau pour injection 1 ml
- Flu-SWAN ne contient pas d'agents conservateur.

- spécifications: Radionucléide [¹⁸F]-Fluor
Pureté du Radionucléide >99%
Pureté Radiochimique >95%

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Flu-SWAN est une solution limpide, incolore ou légèrement jaunâtre. Flu-SWAN est une solution injectable de radiodiagnostique prête à l'emploi pour application directe. La concentration en radioactivité est de 185 MBq/ml à la date et à l'heure de référence, qui sont indiquées sur l'emballage (la date et heure de calibrage).

Indications/possibilités d'emploi

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Flu-SWAN est indiqué pour examiner le métabolisme régional du glucose en cas d'examen oncologiques, neurologiques, cardiologique et inflammatoires au moyen de la tomographie par émission de positrons (TEP).

Posologie/mode d'emploi

Posologie

L'activité habituellement recommandée chez l'adulte est de 100 à 500 MBq (selon la masse corporelle du patient et le type de caméra utilisé) administrée par injection intraveineuse directe. Il y a peu de données cliniques concernant la tolérance et l'efficacité diagnostique de ce produit chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent son utilisation en oncologie pédiatrique doit être soigneusement justifiée.

Chez l'enfant, activité recommandée selon les données révisées de la carte de dosage 2D et 3D de l'EANM calculé pour les examens du corps entier avec du 18F-FDG TEP (Pediatric European Task Group EANM 2008) :

Poids (kg)	Activité (MBq) 2D	Activité (MBq) 3D	Poids (kg)	Activité (MBq) 2D	Activité (MBq) 3D
3	26	14	32	189	102
4	30	16	34	200	108
6	44	24	36	207	112
8	55	30	38	218	118
10	70	38	40	229	124
12	81	44	42	237	128
14	92	50	44	248	134
16	104	56	46	259	140
18	115	62	48	267	144
20	126	68	50	277	150
22	137	74	52-54	292	158
24	148	80	56-58	311	168
26	159	86	60-32	329	178
28	167	90	64-66	348	188
30	178	96	68	363	196

Préparation du patient

L'administration de Flu-SWAN doit être réalisée chez des patients correctement hydratés et à jeun depuis au moins 4 heures pour obtenir une concentration maximale de l'activité, car l'incorporation de glucose dans les cellules est limitée («cinétique de saturation»).

La quantité de liquide ne doit pas être limitée (mais les boissons contenant du glucose sont à éviter).

Pour obtenir des images de qualité optimale et pour réduire l'exposition aux radiations de la vessie, il convient d'inciter le patient à boire suffisamment et de lui demander de vider sa vessie avant et après la tomographie par émission de positrons.

- Oncologie, neurologie et inflammation

Afin d'éviter une hyperfixation du traceur au niveau musculaire, il est recommandé d'éviter toute activité physique importante avant l'examen et de rester au repos strict, entre l'injection et l'examen et lors de l'acquisition des images (patient allongé confortablement, sans lire ni parler).

Le métabolisme cérébral du glucose dépend de l'activité cérébrale. Par conséquent, les examens neurologiques doivent être précédés d'une période de relaxation dans une pièce sombre et calme.

Une mesure de la glycémie doit être effectuée préalablement à l'administration, une hyperglycémie pouvant réduire la sensibilité de l'examen, en particulier lorsque la glycémie dépasse 8 mmol/L. Pour la même raison, la tomographie avec Flu-SWAN doit être évitée chez le sujet présentant un diabète non équilibré.

- Cardiologie

La captation du glucose par le myocarde étant insulino-dépendante, il est recommandé d'administrer une dose de charge de 50 g de glucose environ 1 heure avant l'injection de Flu-SWAN pour l'évaluation de la viabilité myocardique. Une autre option, en particulier chez les patients diabétiques, consiste à ajuster la glycémie par une perfusion combinée d'insuline et de glucose si nécessaire.

Tomographie par émission de positrons

L'activité en Fludeoxyglucose (¹⁸F) doit être mesurée à l'aide d'un activimètre juste avant l'injection.

L'injection doit être strictement intraveineuse pour éviter l'irradiation consécutive à une extravasation locale, ainsi que les artefacts d'imagerie.

L'acquisition des images débute habituellement 45 à 90 minutes après l'injection de Flu-SWAN. S'il subsiste une activité suffisante pour permettre des statistiques de comptage adéquates, une tomographie par émission de positrons au Fludeoxyglucose (¹⁸F) peut également être réalisée jusqu'à deux ou trois heures après administration, ce qui permet de réduire le bruit de fond.

Si nécessaire, l'examen peut être répété dans un bref délai.

Remarques concernant la manipulation

Les précautions appropriées d'asepsie et de radioprotection doivent être respectées.

Avant utilisation, le conditionnement doit être vérifié et l'activité mesurée à l'aide d'un calibrateur de dose.

Un contrôle visuel de la solution doit être effectué avant l'injection et seules les solutions limpides et dépourvues de particules visibles pourront être utilisées.

Le médicament peut être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %).

Le flacon doit être conservé, sans être ouvert, à l'intérieur de sa protection en plomb.

Après désinfection du bouchon, la solution doit être prélevée aseptiquement à travers le bouchon à l'aide d'une seringue munie d'une protection appropriée et d'une aiguille stérile à usage unique.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les vomissements, etc... Par conséquent, il faut prendre des mesures de protection

contre les radiations conformément aux réglementations nationales.

Exposition aux rayonnements

Selon la publication n°80 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1999), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

Dose absorbée par unité d'activité injectée (μGy/MBq)					
Organes	Adultes	15 Ans	10 Ans	5 Ans	1 An
Surrénales	12	15	24	38	72
Vessie	160	210	280	320	590
Surface osseuse	11	14	22	35	66
Cerveau	28	28	30	34	48
Poitrine	8,6	11	18	29	56
Vésicule biliaire	12	15	23	35	66
Voies gastro-intestinales					
Estomac	11	14	22	36	68
Intestin Grêle	13	17	27	41	77
Colon	13	17	27	40	74
Cœur	62	81	120	200	350
Reins	21	25	36	54	96
Foie	11	14	22	37	70
Poumons	10	14	21	34	65
Muscles	11	14	21	34	65
Œsophage	11	15	22	35	68
Ovaires	15	20	30	44	82
Pancréas	12	16	25	40	76
Moelle rouge	11	14	22	32	61
Peau	8.3	10	16	27	52
Rate	11	14	22	36	69
Testicules	12	16	26	38	73
Thymus	11	15	22	35	68
Thyroïde	10	13	21	35	68
Utérus	21	26	39	55	100
Autres organes	11	14	22	34	63
Dose efficace par unité d'activité injectée (mSv/MBq)					
	19	25	36	50	95

Pour le [¹⁸F] Fludeoxyglucose, la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 500 MBq est d'environ 9,5 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité de 500 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques : vessie, cœur et cerveau, sont respectivement de : 80 mGy, 31 mGy et 14 mGy.

Contre-indications (contre-indications absolues)

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Contre-indications relatives

Pendant la grossesse (consulter la rubrique « Grossesse, allaitement »).

Chez tous les patients, l'exposition aux radiations doit être justifiée par le bénéfice attendu. L'activité administrée doit correspondre à la plus faible dose de radiations possible compatible avec le résultat escompté.

Chez le patient insuffisant rénal, l'indication doit être évaluée avec une attention toute particulière car il existe un risque d'exposition accrue aux radiations.

Chez l'enfant, une attention particulière doit être portée à la dose efficace par MBq qui est plus élevée que chez l'adulte (voir rubrique « Remarques particulières »).

Mises en garde et précautions

Il est recommandé d'éviter tout contact étroit entre le patient et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection. Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être réceptionnés, utilisés et administrés que par des personnes autorisées dans des services agréés. Leur réception, leur stockage, leur utilisation, leur transfert et leur élimination sont soumis aux réglementations et aux autorisations appropriées des autorités compétentes. Les produits radiopharmaceutiques doivent être préparés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique.

Flu-SWAN doit être stocké et manipulé derrière un écran adéquat afin de protéger le plus efficacement possible les patients et le personnel hospitalier. En particulier, il est recommandé de se protéger des effets des rayonnements bêta-plus et des photons d'annihilation en utilisant une protection appropriée lors du prélèvement dans le flacon et lors de l'injection.

Interactions

Toute médication entraînant une modification de la glycémie est susceptible d'induire une modification de la sensibilité de l'examen (ex: corticoïdes, valproate, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et catécholamines).

L'administration de facteurs stimulant l'hématopoïèse (CSF), augmente pendant plusieurs jours la fixation de Flu-SWAN au niveau de la moelle osseuse et de la rate. Il faut en tenir compte pour l'interprétation des images de TEP. Un écart d'au moins 5 jours entre le traitement par les CSF et la TEP peut réduire cette interférence.

L'administration de glucose et d'insuline affecte la captation Flu-SWAN par les cellules. En cas d'hyperglycémie ou en présence de faibles taux plasmatiques d'insuline, la captation de Flu-SWAN dans les organes et les tumeurs se trouve réduite.

Grossesse, allaitement

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de ce produit pendant la grossesse.

Lorsqu'il est nécessaire d'administrer un produit radiopharmaceutique à une femme en âge de procréer, toute éventualité de grossesse doit être écartée. Toute femme n'ayant pas eu ses règles doit être considérée comme enceinte jusqu'à preuve du contraire. Dans le doute, il faut procéder comme dans le cas d'une grossesse avérée.

Les examens utilisant des radionucléides chez la femme enceinte entraînent également l'irradiation du fœtus. La dose absorbée par l'utérus résultant de l'administration d'une activité de 400 MBq de Flu-SWAN est de 8,4 mGy. A cette dose, un effet léthal ou une induction de malformations, un retard de croissance ou des troubles fonctionnels ne sont pas attendus; toutefois, le risque d'induction de cancer et de déficiences héréditaires peut se trouver accru.

Flu-SWAN ne doit pas être administré pendant la grossesse, sauf si cela s'avère indispensable ou si les avantages pour la mère sont largement supérieurs aux risques encourus par le fœtus.

Flu-SWAN est excrété dans le lait maternel. Avant d'administrer Flu-SWAN à une femme en période d'allaitement, il faut envisager si on peut repousser raisonnablement l'examen jusqu'à la fin de l'allaitement. Lorsque l'administration en cours d'allaitement est indispensable, le lait peut être tiré avant l'injection et conservé

pour être utilisé ultérieurement. L'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

De plus, pour des raisons de radioprotection, il est conseillé d'éviter tout contact étroit entre la mère et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour.

La quantité de produit administrée étant extrêmement faible, le principal risque est celui associé aux radiations. L'exposition aux radiations ionisantes peut éventuellement induire des cancers ou développer des déficiences héréditaires. Pour la plupart des examens de médecine nucléaire où la dose de radiations (dose efficace) est inférieure à 20 mSv, la probabilité de survenue de tels effets est faible. Après administration de l'activité maximale recommandée de Fludeoxyglucose (¹⁸F), la dose efficace est de l'ordre de 9,5 mSv.

Surdosage

L'éventualité d'un surdosage au sens pharmacologique est très peu probable aux doses utilisées à des fins diagnostiques.

En cas de surdosage de Fludeoxyglucose (¹⁸F), la dose délivrée au patient doit être réduite en augmentant autant que possible l'élimination du produit radiopharmaceutique par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

Propriétés/ Effets

- Code ATC: V09IX04
- Propriétés physiques: Le [¹⁸F]-Fluor possède une demi-vie de 109,8 minutes et émet par rayonnement un positron dont l'énergie maximale est de 0,633 MeV, suivit par l'annihilation d'un photon avec une énergie de 0,511 MeV.
- Propriétés chimiques : pH 4,5-8,5.
- Mécanisme d'action : Le Fludeoxyglucose (¹⁸F) est un analogue du glucose qui s'accumule dans toutes les cellules qui utilisent du glucose comme principale source d'énergie, notamment dans les tumeurs qui présentent une consommation accrue du glucose.
- Efficacité : Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, le Fludeoxyglucose (¹⁸F) ne semble pas avoir d'activité pharmacodynamique. Voir rubrique « Remarques particulières : Influence sur les méthodes de diagnostic ».

Pharmacocinétique

Après injection intraveineuse, la cinétique du Fludeoxyglucose (¹⁸F) dans le compartiment vasculaire est bi-exponentielle avec une période de distribution de 1 minute et une période d'élimination d'environ 12 minutes.

L'incorporation cellulaire du Fludeoxyglucose (¹⁸F) fait intervenir des systèmes transporteurs spécifiques des tissus qui sont partiellement dépendants de l'insuline, et peut être influencée par l'alimentation, l'état nutritionnel et l'existence de diabète sucré.

Chez les patients diabétiques, on constate une diminution de l'incorporation du Fludeoxyglucose (¹⁸F) dans les cellules suite à des altérations de la distribution tissulaire et du métabolisme du glucose.

Le Fludeoxyglucose (¹⁸F) est transporté à travers la membrane cellulaire, de manière analogue à celle du glucose, mais ne subit

que la première étape de la glycolyse aboutissant à la formation de [¹⁸F]-fludésoxyglucose-6-phosphate qui reste piégé dans la cellule et n'est plus métabolisé. En raison de la lente déphosphorylation ultérieure par les phosphatases intracellulaires, le [¹⁸F]-fludésoxyglucose-6-phosphate persiste dans les tissus pendant plusieurs heures (mécanisme d'emprisonnement).

Chez le sujet sain, le Fludeoxyglucose (¹⁸F) est largement distribué dans l'organisme et plus particulièrement au niveau du cerveau et du cœur puis, dans une moindre mesure, au niveau du poumon et du foie.

L'élimination du Fludeoxyglucose (¹⁸F) est essentiellement rénale avec 20 % de l'activité excrétée dans l'urine dans les 2 heures suivant l'injection.

La fixation dans le parenchyme rénal est faible, cependant du fait de l'élimination rénale du Fludeoxyglucose (¹⁸F), tout le système urinaire, et surtout la vessie, présente une activité importante. Le Fludeoxyglucose (¹⁸F) traverse la barrière hémato-encéphalique. Environ 7 % de la dose injectée est accumulée dans le cerveau 80 à 100 minutes après l'injection. Les foyers épileptogènes présentent une réduction du métabolisme du glucose entre les crises.

Environ 3 % de l'activité injectée est incorporée par le myocarde dans les 40 minutes. La distribution du Fludeoxyglucose (¹⁸F) dans le cœur sain est généralement homogène. Cependant, des variations régionales pouvant atteindre 15 % sont décrites au niveau du septum interventriculaire. Pendant et après une ischémie myocardique réversible, on observe une augmentation de l'incorporation de glucose dans les cellules myocardiques. 0,3 % et 0,9 à 2,4 % de l'activité injectée s'accumulent respectivement au niveau du pancréas et des poumons. Le Fludeoxyglucose (¹⁸F) se fixe également, plus faiblement, au niveau des muscles oculaires, du pharynx et de l'intestin. Une fixation musculaire peut être notée en cas d'effort récent ou en cas de tension musculaire au cours de l'examen.

Données précliniques

Lors des études précliniques de toxicité aiguë, une dose correspondant à 50 fois la dose humaine chez le chien et à 1000 fois la dose humaine chez la souris n'a engendré aucun signe de toxicité.

Aucune étude de toxicité chronique, du potentiel mutagène, de la fonction de reproduction et du potentiel cancérigène n'a été réalisée, en raison du mode d'utilisation du produit (généralement une injection intraveineuse unique de la substance à des doses de l'ordre de ng ou du µg).

Remarques particulières

- Incompatibilités:

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique « remarques concernant la manipulation ».

- Influence sur les méthodes de diagnostic

Les pathologies infectieuses et/ou inflammatoires, de même que les processus de régénération consécutifs à une intervention chirurgicale, peuvent engendrer une fixation significative de Flu-SWAN et entraîner des résultats faux positifs.

Des résultats faux positifs ou faux négatifs lors de la tomographie par émission de positrons avec Flu-SWAN sont possibles au cours des deux à quatre premiers mois qui suivent une radiothérapie. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positrons avec Flu-SWAN doit être suffisamment justifiée.

Afin d'éviter des résultats faux négatifs, un délai d'au moins quatre à six semaines après le dernier traitement par chimiothérapie est recommandé. Pendant cette période, l'indication clinique d'une tomographie par émission de positrons avec Flu-SWAN doit être suffisamment justifiée. Dans l'éventualité d'une cure de chimiothérapie avec des cycles de moins de quatre semaines, la tomographie par émission de positrons avec Flu-SWAN doit avoir lieu juste avant le début d'un cycle.

Dans les cas de lymphome de bas grade et de suspicion de récurrence de cancer de l'ovaire la sensibilité limitée de la tomographie par émission de positrons avec le Fludeoxyglucose (¹⁸F) doit être prise en compte.

Pour la détection des métastases cérébrales il faut tenir compte de l'efficacité restreinte du Fludeoxyglucose (¹⁸F).

- Stabilité
Conservation de la préparation prête à l'emploi: 12 heures à compter de l'heure de fabrication. La date et l'heure de péremption sont indiquées sur le conditionnement extérieur et sur chaque flacon.

La préparation ne contient pas de conservateur. Sa stérilité "in use" a été démontrée pendant 12 heures à 15-25°C.

- Quantité d'alcool

Flu-SWAN peu contenir jusqu'à 40 mg d'éthanol par dose pour une injection d'un volume maximum recommandé de 10 ml (4mg d'éthanol/ml x 10 ml).

- Remarques concernant le stockage

A conserver dans son conditionnement d'origine à 15-25°C.

Le stockage doit être effectué conformément aux réglementations nationales relatives aux produits radioactifs.

- Dispositions légales

L'utilisation de substances radioactives chez l'homme est réglementée par l'ordonnance sur la radioprotection. Le maniement de substances radioactives est soumis à l'obtention d'un agrément délivré par Office fédéral pour la santé publique. Le maniement de substances radioactives ainsi que l'élimination des déchets radioactifs produits doivent respecter les mesures de protections décrites dans l'ordonnance mentionnée ci-dessous, afin d'éviter toute irradiation inutile d'un patient ou du personnel traitant. Les solutions radioactives non utilisées ainsi que les émissions corporelles contaminées doivent impérativement être conservées dans une pièce destinée à la décroissance de la radioactivité, jusqu'à diminution de la radioactivité en dessous du seuil de dérogation du nucléide concerné. L'ordonnance sur la radioprotection est à appliquer (ORap, SR 814.501)

Numéro d'autorisation

61'546

Présentation

Flacon multi-dose de 15 ml en verre, fermé par un bouchon en et scellé par une capsule métallique. Chaque flacon multi-dose est rempli d'une solution de 0.5 à 10,0 ml, selon les besoins de l'utilisateur, ce qui correspond à une activité de 90 à 1850 MBq aux date et heure de calibration. (A)

Titulaire de l'autorisation

SWAN Isotopen AG
SWAN-Haus
Inselspital
CH-3010 BERN

Mise à jour de l'information

Septembre 2013